

Cytoprotekcja w leczeniu choroby wieńcowej. Znaczenie leków o modyfikowanym uwalnianiu

Romuald Ochotny

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Podstawą farmakoterapii choroby wieńcowej są leki o działaniu hemodynamicznym. Trzy podstawowe grupy to: azotany, leki β -adrenolityczne i blokery kanałów wapniowych.

Azotany rozszerzają łożysko przede wszystkim naczyń żylnych (w rezultacie następuje spadek powrotu żylnego, zmniejszenie obciążenia wstępnego (*preload*) i zmniejszenie mechanicznego obciążenia serca), tętnic i naczyń wieńcowych. Są to leki o doskonałym działaniu doraźnym, nie zmniejszają jednak śmiertelności w obserwacji odległej. Krótkodziałające azotany mogą powodować, niekorzystną w chorobie niedokrwiennej serca, odruchową tachykardię i szybko prowadzą do tachyfilaksji. Dlatego w stabilnej dławicy piersiowej zaleca się stosowanie dwuazotanów o przedłużonym działaniu i monoazotanów w godzinach porannych i popołudniowych, z kilkunastogodzinną przerwą nocną. Z uwagi na efekt hemodynamiczny znajdują one szczególnie zastosowanie u chorych z niewydolnością serca jako leki uzupełniające.

Leki β -adrenolityczne zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen poprzez zmniejszenie częstości pracy serca i siły skurczu mięśnia sercowego.

Działanie blokerów kanałów wapniowych (pochodnych dihydropirydyny) polega na rozszerzeniu tętnic obwodowych, co powoduje zmniejszenie obciążenia następczego (*afterload*), a przez to mniejsze obciążenie skurczowe. Antagoniści wapnia rozszerzają także tętnice wieńcowe, przyczyniając się do poprawy przepływu wieńcowego i ukrwienia mięśnia sercowego. Zaleca się stosowanie leków w postaci o przedłużonym działaniu, gdyż krótkodziałające pochodne dihydropirydyny mogą również wywoływać niepożądane przyspieszenie akcji serca.

Oczywiście, równie ważne w leczeniu choroby wieńcowej są, poza zmianą trybu życia i zwalczaniem czynników ryzyka na drodze niefarmakologicznej, leki hipolipemizujące, kwas acetylosalicylowy itd.

U znacznego odsetka chorych, mimo przyjmowania klasycznych leków wieńcowych, nadal występują bóle dławicowe [1]. Jeszcze częściej zmiany niedokrwienne obserwuje się w zapisie EKG, bez towarzyszącego bólu wieńcowego (nieme niedokrwienie) [2]. Wyniki obserwacji klinicznych, a przede wszystkim ambulatoryjnych badań EKG metodą Holtera, zwróciły uwagę na charakterystyczny rozkład pojawiania się epizodów niedokrwienia w ciągu doby. Niedokrwienie (w tym nieme niedokrwienie) występuje najczęściej w godzinach porannych lub wczesnopoprzedpołudniowych (lub ok. 3 godziny po przebudzeniu). Koreluje to z występowaniem ostrych epizodów wieńcowych i nagłych zdarzeń kardiologicznych. Dlatego ważne jest, aby leki obejmowały swoim działaniem szczególnie ten okres doby i zmniejszały prawdopodobieństwo powikłań.

Należy bezwzględnie pamiętać, że chorzy z nawracającymi dolegliwościami i/lub utrzymującym się niedokrwieniem wymagają wnikliwej oceny klinicznej i rozważenia wskazań do dalszej diagnostyki inwazyjnej (koronarografia) oraz ewentualnego leczenia zabiegowego (koronaroplastyka, wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych). Jeśli leczenie inwazyjne nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na charakter zmian w tętnicach wieńcowych, pozostaje ocena dotychczasowej farmakoterapii pod kątem skuteczności, możliwości terapii skojarzonej lub wprowadzenia nowych leków.

Przyczyn nieskuteczności farmakoterapii upatruje się w zastosowaniu nieodpowiedniego leku, w nieodpowiedniej (zwykle zbyt małej) dawce, a także w złym schemacie dawkowania. W celu zwiększenia efektu klinicznego stosuje się zazwyczaj kilka leków. Zastosowane jednocześnie lub w krótkich

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Romuald Ochotny
I Klinika Kardiologii IK AM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
Nadesłano: 23.01.2003 r. Przyjęto do druku: 23.01.2003 r.

odstępach czasu wspierają się wzajemnie w działaniu ze skutkiem określanym jako synergizm. Proste sumowanie efektów to synergizm addycyjny, zaś w przypadku potęgowania działania mówimy o synergizmie hiperaddycyjnym.

Leki wieńcowe powinno się kojarzyć według określonych przesłanek teoretycznych, na przykład po połączeniu azotanów z β -adrenolitykiem oczekuje się, że lek β -adrenolityczny będzie zapobiegał odruchowej tachykardii towarzyszącej terapii z zastosowaniem azotanów. Podobnie jest w przypadku skojarzenia leku β -adrenolitycznego z blokerem kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny.

Okazuje się, że nie zawsze połączenie kilku leków jest bardziej skuteczne niż zastosowanie jednego preparatu. Analiza badań klinicznych wykazuje, że poprawa (potwierdzona statystycznie w całej grupie) nie ujawnia się u wszystkich pacjentów, nie u wszystkich występuje typowy efekt addycyjny. Korzyści ze skojarzenia leków mogą występować tylko u niektórych chorych, niepodatnych lub słabo podatnych na dotychczas stosowany lek. U pozostałych efekt dołączenia kolejnego preparatu jest słaby lub nie występuje wcale. Opisane zjawisko nosi nazwę *new responder*.

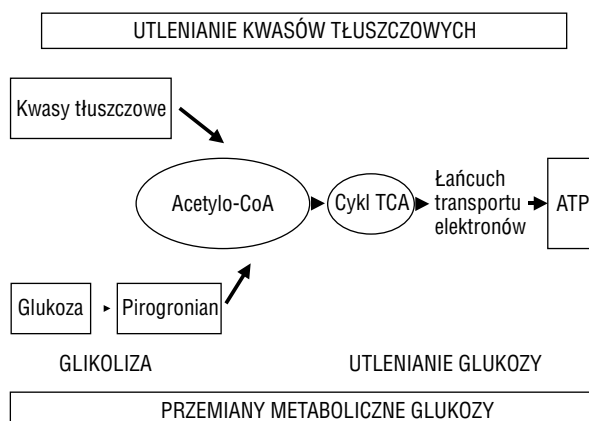
Spostrzeżenie to potwierdziło wiele badań klinicznych. Na przykład w wieloośrodkowym badaniu CESAR dodanie do atenololu w dawce 50 mg/d. amlodypiny 5 mg/d. lub diltiazemu 180 mg/d. powodowało zmniejszenie liczby bólów wieńcowych, a także spadek liczby przyjmowanych przez chorych interwencyjnie dawek nitrogliceryny, jednak bez istotnego wpływu na obiektywne miary niedokrwienia w teście wysiłkowym (czas trwania testu, czas do wystąpienia bólu, czas do obniżenia ST o 1 mm, maksymalne obniżenie ST) i w badaniu EKG metodą Holtera (liczba i czas trwania obniżenia odcinka ST) [3]. Podobne wnioski zanotowano w badaniach IMAGE (metoprolol *vs.* nifedypina retard *vs.* kombinacja), TIBET (atenolol *vs.* nifedypina SR *vs.* kombinacja) i kilku innych [4–6]. Można więc uznać, iż wbrew intuicyjnym oczekiwaniom, nie ma obiektywnych dowodów, że kojarzenie leków wieńcowych o działaniu hemodynamicznym, których dawki (głównie β -adrenolityków) były adekwatne, przewyższa efekty kliniczne zastosowania pojedynczych leków, przynajmniej u części chorych [7, 8].

Gdy klasyczna, często skojarzona, terapia nie przynosi oczekiwanego rezultatu, trzeba znaleźć nowe rozwiązanie. W tym celu należy przyjrzeć się bliżej zmianom zachodzącym w czasie niedokrwienia w mięśniu sercowym na poziomie komórkowym. Zachwianie równowagi między zapotrzebowaniem

na tlen i jego podażą prowadzi do zaburzeń w metabolizmie komórki, które z kolei powodują upośledzenie czynności mięśnia sercowego. Objawia się to wieloma zmianami klinicznymi, między innymi bólem, zmianami czynności mięśnia sercowego, zmianami w zapisie EKG, a jeszcze wcześniej zmianami biochemicznymi w komórce mięśnia sercowego.

Od 60 do 80% energii do produkcji ATP w sercu pochodzi ze spalania kwasów tłuszczowych, 15% — kwasu mlekowego, 15% — glukozy, a mniej niż 10% powstaje podczas glikolizy. „Najkosztowniejsza tlenowo” jest β -oksydacja kwasów tłuszczowych: 23 cząsteczki tlenu dostarczają 129 cząsteczek ATP. O ile przy pełnej dostępności tlenu nie ma to większego znaczenia, to już w warunkach niedotlenienia β -oksydacja staje się najmniej ekonomicznym tlenowo źródłem ATP.

Podstawowe substraty do produkcji ATP (kwasy tłuszczowe i węglowodany, przede wszystkim glukoza) dzielą wspólny szlak przemian, w którym są katabolizowane do acylowanych cząsteczek składających się z łańcuchów 2 atomów węgla, które w obecności koenzymu A tworzą acetylo-CoA. Reszty te powstają z glukozy na drodze glikolizy oraz z wolnych kwasów tłuszczowych w procesie β -oksydacji. W kolejnym etapie, którym jest cykl Krebsa, wodór, po odłączeniu od acetylo-CoA, łączy się z kofaktorami NAD i FAD. W trzecim etapie, w procesie oksydacyjnej fosforylacji, wodór przenoszony jest ze zredukowanych postaci kofaktorów bezpośrednio na tlen, z towarzyszącym uwolnieniem energii i syntezą ATP (ryc. 1). O tym, który z substratów energetycznych będzie odgrywać główną rolę w metabolizmie komórki mięśnia sercowego, decyduje wielkość fizjologicznego obciążenia serca pracą i względna podaż tlenu. Gdy prze-



Rycina 1. Metabolizm komórki mięśnia sercowego
Figure 1. Cardiomyocyte metabolism

plyw wieńcowy ulega zmniejszeniu (co daje objawy dławicy piersiowej), zahamowaniu (w czasie zawału) bądź gdy zapotrzebowanie mięśnia sercowego przekracza możliwości dostarczania tlenu, metabolizm mięśnia znacznie się zmienia.

W łagodnym niedokrwieniu, przy spadku zarówno oksydacji kwasów tłuszczowych, jak i glukozy, dominującym źródłem produkcji pozostaje glikoliza. Aby ją podtrzymać, uruchamiane są zapasy glikogenu.

Jeżeli niedokrwienie utrzymuje się, w mięśniu sercowym gromadzą się mleczany (świadczą o tym badania krwi pobranej z zatoki wieńcowej). Brak przepływu wieńcowego i zahamowanie dostarczania glukozy powodują istotne zubożenie zapasów glikogenu. Dochodzi do wyraźnego nasilenia glikolizy w stosunku do oksydacji glukozy, czego skutkiem jest beztlenowa hydroliza ATP i gromadzenie nadmiernej ilości protonów w cytozolu, czyli kwasica wewnątrzkomórkowa. Wymiana protonów na inne kationy może prowadzić do przeładowania komórek wapniem. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych krążących we krwi upośledza funkcję serca, sprzyja zaburzeniom rytmu serca i powiększa zakres niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego.

Po przywróceniu perfuzji w odwracalnie niedokrwionym mięśniu sercowym, dominującym źródłem ATP jest utlenianie kwasów tłuszczowych. Wysokie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych hamuje aktywność dehydrogenazy pirogronianowej, utrudnia spalanie glukozy i kwasu mlekowego oraz nasila kwasicę. Podsumowując, względny brak równowagi między utlenianiem glukozy a utlenianiem wolnych kwasów tłuszczowych w okresie niedokrwienia i uszkodzenia spowodowanego reperfuzją może być czynnikiem wywołującym zaburzenia czynności mięśnia sercowego [9].

Oprócz bezpośrednich następstw niedoboru związków wysokoenergetycznych, konsekwencją niedokrwienia i reperfuzji jest:

- zakwaszenie komórek, wynikające z zaburzeń metabolizmu glukozy;
- nadmierna, wtórna do kwasicy komórkowej, akumulacja wapnia w komórkach;
- aktywacja zależnych od wapnia procesów uszkadzających (aktywacja proteaz, fosfolipaz, „trwonienie ATP”, upośledzenie syntezy ATP w mitochondriach).

Ograniczone możliwości wpływu na zmiany wywołane niedokrwieniem, za pomocą leków o działaniu hemodynamicznym, a także poznanie procesów patofizjologicznych, skłoniły do poszukiwania nowych sposobów leczenia i ochrony serca podczas niedokrwienia przez ingerencję w metabolizm mięśnia sercowego. Dzięki wykorzystaniu odpowied-

nich grup leków, można wpływać na kilka etapów przemian:

- zwiększać transport glukozy do serca;
- pobudzać jej utlenianie;
- zmniejszać transport kwasów tłuszczowych;
- hamować ich utlenianie.

Aby osiągnąć powyższe efekty, od dawna stosuje się tak zwane nieswoiste modulatory przemian metabolicznych:

- GIK (glukoza-insulina-potas) — zwiększa wychwyt i utlenianie glukozy; zmniejsza stężenie krążących kwasów tłuszczowych;
- kwas nikotynowy — zapobiega lipolizie; zmniejsza stężenie kwasów tłuszczowych; pobudza transport glukozy;
- leki β -adrenolityczne — ograniczają uwalnianie katecholamin; zmniejszają stężenie kwasów tłuszczowych, zużycie tlenu; zapobiegają lipolizie.

Istnieje także nowsza grupa leków (nazywana modulatorami swoistymi), która przez działanie na wybrane układy enzymatyczne wpływa na przemiany metaboliczne węglowodanów i kwasów tłuszczowych. Rolą tych leków jest ochrona komórek mięśnia sercowego podczas niedokrwienia, co pozwala na utrzymanie funkcji miokardium. Należą do nich: związki piperazynowe, antagoniści palmitoilo-transferazy karnityny, aktywatory kompleksów dehydrogenazy pirogronianowej oraz modulatory mitochondrialnego acetylo-CoA.

Najlepiej poznanym dotychczas lekiem, którego efekt farmakodynamiczny można przypisywać optymalizacji przemian energetycznych w sercu, jest trimetazydyna. Podstawą jego działania jest selektywne hamowanie aktywności tiolazy 3-ketoacylo-koenzymu A, ostatniego enzymu biorącego udział w procesie β -oksydacji długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych [10]. Prowadzi to przede wszystkim do hamowania utleniania kwasów tłuszczowych i pobudzania utleniania glukozy w sercu, a ponadto odwraca wzrost utleniania kwasów tłuszczowych w reperfuzji.

Do mechanizmów cytoprotekcji trimetazydyny należą:

- hamowanie spalania wolnych kwasów tłuszczowych i stymulacja spalania glukozy;
- zmniejszenie o 12% ilości O_2 potrzebnego do produkcji ATP;
- zmniejszenie komórkowej akumulacji kwasu mlekowego i H^+ ;
- zmniejszenie komórkowej akumulacji Na^+ i Ca^{2+} ;
- zmniejszenie trwonienia ATP na utrzymanie homeostazy jonowej;
- zmniejszenie innych niekorzystnych efektów przeładowania komórek wapniem;

- działanie antyrodnikowe;
- zmniejszenie infiltracji granulocytów do niedokrwionego i reperfundowanego obszaru.

Związek ten, z uwagi na brak wpływu na przepływ wieńcowy oraz parametry hemodynamiczne (częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze), może być uznany za unikalny lek przeciwdusznicowy.

Efekty cytoprotekcji, poza badaniami podstawowymi, oceniano w próbach klinicznych, a także w próbach obciążeniowych, w których badano funkcję skurczową lewej komory. Pierwsze badania, przeprowadzone metodą prób otwartych, miały na celu określenie działania trimetazydyny w porównaniu z placebo w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem β -adrenolitycznym. W badaniu TEMS z udziałem chorych ze stabilną dławicą piersiową, u których wykonano test wysiłkowy, trimetazydyna okazała się równie skuteczna jak propranolol — nie stwierdzono istotnych różnic w czasie trwania próby wysiłkowej do momentu obniżenia odcinka ST o 1 mm i w czasie trwania całego wysiłku [11]. Dobrze znanym badaniem jest polska próba TRIMPOL I, w której — na podstawie obserwacji klinicznej i wyników badań tolerancji wysiłku — udokumentowano skuteczność trimetazydyny, podawanej w skojarzeniu ze stosowanym wcześniej lekiem przeciwdławicowym, w leczeniu chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej [12]. Jeszcze bardziej wartościowe wnioski uzyskano z badania TRIMPOL II [13]. W podwójnie ślepej, randomizowanej próbie oceniano efekt kliniczny, obiektywizowany próbą wysiłkową. Program badania zakładał tygodniowy okres oceny stabilności choroby w czasie leczenia metoprololem w dawce 50 mg 2 razy na dobę. Na początku i na końcu tego okresu wykonywano test wysiłkowy. Do badań zakwalifikowano chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową i dodatnim wynikiem obu testów, przy czym różnice między czasem trwania wysiłku nie mogły przekraczać 20%. Następnie chorych losowo włączono do leczenia trimetazydyną (3×20 mg) i metoprololem (2×50 mg) lub placebo ($3 \times$ na dobę) i metoprololem (2×50 mg) przez okres 12 tygodni. W celu oceny skuteczności terapii po 4 i 12 tygodniach wykonano testy wysiłkowe. Leczenie trimetazydyną w połączeniu z metoprololem, w porównaniu z terapią metoprololem i placebo, wskazało na skuteczność leku cytoprotekcyjnego u chorych ze stabilną postacią choroby wieńcowej. Stwierdzono poprawę kliniczną oraz poprawę wszystkich parametrów testu wysiłkowego. W obu badanych grupach nie obserwowano różnic w zakresie działań niepożądanych.

W badaniu Michaelidesa i wsp. [14] trimetazydyna w kombinacji z propranololem okazała się sku-

teczniejsza (mniej bólów dławicowych, lepsza tolerancja wysiłku) od dwuazotanu izosorbidu, a skojarzona z diltiazemem opóźniała wystąpienie zmian niedokrwienych [15].

W innych pracach wykazano działanie ochronne leku podawanego w czasie przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych oraz operacji wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych [16, 17].

W leczeniu ostrych zespołów wieńcowych powszechnie stosuje się heparynę. Podawanie jej w małych dawkach korzystnie wpływa na osoczowe stężenie tlenu azotu i przepływ krwi badany w tętnicach przedramienia. Większe dawki mogą działać odmiennie — upośledzać wytwarzanie tlenu azotu (badania eksperymentalne), a także nasilać agregację płytek krwi. Heparyna, głównie niefrakcjonowana, może pogarszać warunki metabolizmu przez aktywację lipazy lipoproteinowej hydrolizującej triglicerydy osocza i zwiększenie dostępności niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych. Znane działanie komórkowe trimetazydyny powinno w takiej sytuacji wywoływać efekt ochronny. Fragasso i wsp. [18] oceniali wpływ krótkotrwałej terapii heparyną oraz potencjalne działanie ochronne trimetazydyny na: próg niedokrwieny, osoczowe stężenie tlenu azotu i endoteliny 1 oraz uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych u pacjentów ze stabilną postacią dławicy piersiowej. Podanie heparyny istotnie zwiększało stężenie wolnych kwasów tłuszczowych zarówno w grupie osób przyjmujących placebo, jak i u osób leczonych trimetazydyną. U pacjentów otrzymujących heparynę stwierdzono skrócenie czasu do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm oraz wydłużenie czasu powrotu do normy. Jeśli wlew heparyny poprzedzono podaniem trimetazydyny, oceniane parametry nie różniły się od tych, które odnotowano po zastosowaniu placebo. Nie stwierdzono istotnych zmian stężenia tlenu azotu, natomiast stężenie endoteliny, na szczycie wysiłku i po nim, w grupie leczonej trimetazydyną było istotnie niższe w porównaniu z placebo. Autorzy potwierdzili tym samym, że heparyna obniża próg niedokrwieny, a trimetazydyna może ograniczać to działanie, prawdopodobnie przez hamowanie procesów oksydatywnej fosforylacji i utleniania wolnych kwasów tłuszczowych oraz nasilenie metabolizmu glukozy. Obserwowane zmniejszenie uwalniania endoteliny 1 może być wynikiem poprawy metabolizmu komórek śródbłonna lub zmniejszenia niedokrwienia pod wpływem trimetazydyny.

Leki cytoprotekcyjne mogą być użyteczne w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. W eksperymencie przeprowadzonym na modelu zwierzęcym wykazano, że modulatory metaboliczne wywo-

lują zwiększenie efektywności energetycznej pracy serca i poprawę czynności lewej komory [19, 20]. Również oceny kliniczne, choć dotychczas nieliczne, potwierdzają, że można uzyskać poprawę hemodynamiczną u pacjentów z dysfunkcją hemodynamiczną lub niewydolnością serca poprzez hamowanie utleniania wolnych kwasów tłuszczowych i pośrednie lub bezpośrednie stymulowanie utleniania glukozy. W próbach obciążeniowych (test z dobutaminą) stwierdzono znaczące zmniejszenie niedokrwiennych zaburzeń kurczliwości i opóźnienie wystąpienia zmian niedokrwiennych w grupie leczonej trimetazydyną [21–23]. Mimo zachęcających wyników trudno jeszcze stwierdzić, jakie miejsce w leczeniu niewydolności serca zajmą leki modulujące metabolizm.

Skuteczność trimetazydyny u chorych na cukrzycę wykazano w badaniu TRIMPOL I [24]. Leczenie (przez 4 tygodnie) prowadziło do istotnej poprawy tolerancji wysiłku w teście wysiłkowym. W porównaniu z próbą wyjściową wydłużył się czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm, czas do wystąpienia bólu dławicowego i wzrosło całkowite obciążenie wysiłkiem. Były to tak zwane pierwszoplanowe kryteria oceny. Istotnie zmniejszyła się też klasa dławicy piersiowej (wg CCS), liczba bólów dławicowych występujących w ciągu tygodnia i liczba zużywanych interwencyjnie dawek nitrogliceryny.

Na podstawie analizy wyników badania TRIMPOL I, dotyczącej części populacji chorych w wieku powyżej 65 lat, można stwierdzić, że trimetazydyna podawana w dawce 3×20 mg w skojarzeniu z wcześniej stosowanym lekiem wieńcowym jest równie skuteczna i dobrze tolerowana u chorych w podeszłym wieku [25].

We wszystkich cytowanych badaniach udowodniono skuteczność trimetazydyny w postaci tabletek w dawce 20 mg 3 razy na dobę.

Trimetazydyna 20 mg pod względem właściwości farmakokinetycznych jest lekiem o stosunkowo krótkim okresie półtrwania i niewielkim stopniu wiązania z białkami (ok. 16%), dlatego podlega równomiernej dystrybucji w organizmie (objętość dystrybucji leku $V_d = 318$). Ponad 80% dawki leku wydala się z moczem, z tego 60% w postaci niezmienionej [26]. Nie hamuje ani nie nasila przemiany innych leków, które metabolizują się na drodze hydroksylacji. Nie wpływa na kinetykę digoksyny i teofiliny (brak interakcji w fazie farmakokinetycznej) [27]. Badania farmakokinetyczne, obejmujące wybrane grupy chorych, wykazały, że u osób z upośledzoną funkcją nerek (klirens kreatyniny > 15 ml/min i < 40 ml/min) można rozważyć modyfikację

dawki. Nie jest zalecane jego stosowanie u pacjentów z klirensem niższym niż 15 ml/min (informacja firmy Servier).

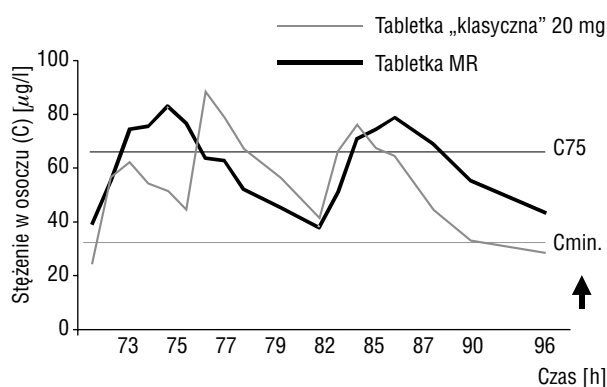
Na zwiększenie skuteczności terapii, poza wprowadzeniem leków o nowych właściwościach farmakodynamicznych, pozwala opracowanie nowych postaci leku — form o modyfikowanym uwalnianiu. W ostatnim 20-leciu opracowano wiele technologicznie nowych postaci leków podawanych doustnie, które charakteryzują się zmienionym uwalnianiem substancji czynnej. Są to preparaty o przedłużonym (kontrolowanym) lub modyfikowanym uwalnianiu. W przypadku leków klasycznych uwalniane z postaci leku cząsteczki substancji leczniczej szybko wchłaniają się do krwiobiegu i rozprzestrzeniają — pokonując błony biologiczne — w organizmie, osiągając tak zwany kompartment centralny. Rozmieszczenie leku uwarunkowane jest jego właściwościami fizyko-chemicznymi, odczynem środowiska, w którym proces dystrybucji zachodzi oraz rozpuszczalnością w lipidach niezdysocjowanej formy leku.

O efekcie działania leku, poza właściwościami farmakodynamicznymi, decyduje szybkość jego pojawiania się we krwi i stopień wchłaniania. Miarą tego jest tak zwana dostępność biologiczna (stopień i szybkość, z jaką substancja lecznicza jest wchłaniana i dostaje się do krążenia ogólnego). Wielokrotne podawanie stałej dawki leku, w stałych odstępach czasu, przy zachowaniu podobnych warunków wchłaniania prowadzi do stopniowej kumulacji leku, czyli uzyskania stałego, średniego stężenia we krwi (stężenia w stanie stacjonarnym). Istotą prawidłowego działania leku (poza lekami o dużej kumulacji tkankowej lub o działaniu poprzez blokadę specyficznych receptorów) jest utrzymywanie się jego stężenia na średnim poziomie, w zakresie stężeń terapeutycznych, z wahaniami między stężeniem maksymalnym a minimalnym (w szczycie działania i przed podaniem kolejnej dawki). Wprowadzane nowe postaci leku mają na celu między innymi zapewnienie trwałego działania przy rzadszym podawaniu w ciągu doby (przy wydłużeniu odstępów między dawkami). Jednak nie mogą się one różnić od leku referencyjnego pod względem dostępności biologicznej.

Dostępność biologiczną można ocenić na podstawie pomiaru stężenia niezmienionej substancji leczniczej lub jej metabolitów we krwi, po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu badanej postaci leku, lub rzadziej, opierając się na pomiarach stężenia leku bądź metabolitu wydalanego z moczem. Do parametrów, za pomocą których określa się dostępność biologiczną, należą: stężenie maksymalne ($C_{maks.}$), stężenie minimalne ($C_{min.}$), średnie

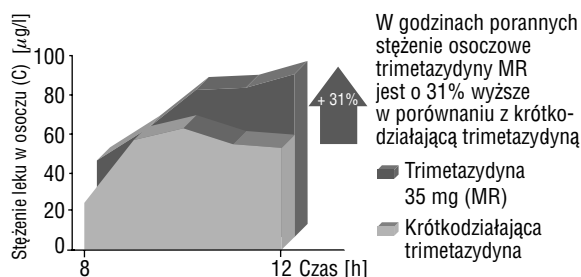
stężenie w stanie stacjonarnym (C_{av}), czas wystąpienia stężenia maksymalnego ($T_{maks.}$), pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku (AUC) po podaniu jednorazowym lub w jednym przedziale dawkowania w stanie stacjonarnym (przy podaniu wielokrotnym) oraz odsetek zmienności stężeń w stanie stacjonarnym. Leki są równoważne pod względem dostępności biologicznej, gdy wspomniane miary dostępności (np. AUC) po podaniu ocenianych leków nie różnią się istotnie (tzw. względna dostępność biologiczna = stosunek ilości leku osiagającej krążenie po podaniu pozaczyniowym do ilości z podanego tą samą drogą leku referencyjnego).

Nową postać trimetazydyny o modyfikowanym uwalnianiu (MR) opracowano, opierając się na nowoczesnej formie galenowej na bazie tabletek o podłożu zawierającym hydrofilny polimer, umożliwiającą zmodyfikowane uwalnianie substancji czynnej. Na rycinie 2 przedstawiono wartości stężeń trimetazydyny po podaniu leku w postaci „klasycznej” (3 razy na dobę) i po podaniu formy o modyfikowanym uwalnianiu (2 razy na dobę). Badania farmakokinetyczne wykazały, na podstawie analizy krzywych stężeń leku w surowicy krwi, że obie postaci są równoważne pod względem dostępności biologicznej. Jednocześnie istotnie wydłużył się czas, w którym stężenie leku było wyższe niż 75% stężenia maksymalnego (C_{75}). Zwrócono także uwagę, że minimalne stężenie osoczowe po przyjęciu tabletki o modyfikowanym uwalnianiu jest o 31% wyższe niż po podaniu tabletki o szybkim uwalnianiu (ryc. 3). Jest to szczególnie ważne dla zabezpieczenia mięśnia sercowego przed niedokrwieniem w kolejnym dniu, we wczesnych godzinach poran-



Rycina 2. Stężenia trimetazydyny w osoczu po podaniu „klasycznej” tabletki i preparatu o modyfikowanym uwalnianiu

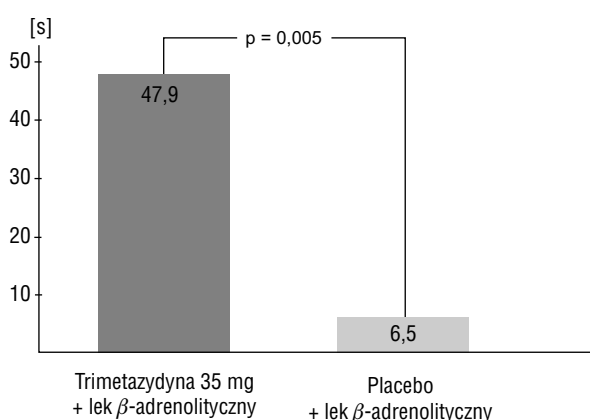
Figure 2. Plasma trimetazidine concentration after traditional tablet and MR formulation administration (MR, modified release)



Rycina 3. Wyższe minimalne stężenie osoczowe w godzinach porannych

Figure 3. Higher minimal plasma trimetazidine MR concentration in the morning

nych, w okresie, w którym najczęściej występują niedokrwienie i ostre epizody wieńcowe. Potwierdzeniem tego jest znaczące wydłużenie trwania testu wysiłkowego w tym czasie, czyli w 12 godzin od momentu podania leku, w grupie leczonej trimetazydyną MR (35 mg) i lekiem β -adrenolitycznym w porównaniu z grupą otrzymującą β -adrenolityk i placebo (porównanie wyników po 8 tygodniach leczenia z wartościami wyjściowymi testu) (ryc. 4) [28]. W praktyce oznacza to, że można zmienić sposób dawkowania leku i ograniczyć jego przyjmowanie do 2 dawek dziennie. Z badań klinicznych leków i ankietowych prowadzonych w ramach dużych prób dotyczących leków wynika, że przyjmowanie mniejszej liczby dawek w ciągu dnia zwiększa stopień współpracy (*compliance*) chorych. Odsetek pacjentów przestrzegających prawidłowego dawkowania, wynoszący — w przypadku schematu 3 razy na dobę — 50%, zdecydowanie zwiększa się (do 70%), gdy lek jest podawany tylko 2 razy w ciągu doby [29].



Rycina 4. Zmiana czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm (8–0 tyg.) po 12 godzinach od podania leku

Figure 4. Change of time to 1 mm ST depression (week 8–0) 12 hours after trimetazidine administration

Podsumowując, trimetazydyna może stanowić, wobec nieskuteczności leków o działaniu hemodynamicznym, uzupełnienie farmakoterapii choroby wieńcowej. Główną zaletą trimetazydyny MR jest uwalnianie substancji czynnej w dłuższym czasie, co pozwala na utrzymanie bardziej stałego stężenia leku w ciągu doby, a przede wszystkim na uzyskanie wyższego stężenia w godzinach porannych następnego dnia, przed przyjęciem kolejnej dawki, w okresie, w którym najczęściej występuje niedokrwienie mięśnia sercowego. Możliwość zmniejszenia liczby przyjmowanych w ciągu dnia dawek leku ułatwia chorym przestrzeganie zaleceń lekarskich. Zmniejszenie częstości dawkowania, przy zapewnieniu większej skuteczności klinicznej, czyni z leku o modyfikowanym uwalnianiu środek o preferowanych właściwościach.

Piśmiennictwo

1. Pepine C.J. (TIDES Investigators): Characteristic of a contemporary population with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 226–231.
2. Cohn P.F. Nieme niedokrwienie i zawał serca. *Bel. Copr.* Warszawa 1996.
3. Knight C.J., Fox K.M. Amlodipine versus diltiazem as additional anti-anginal treatment to atenolol. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 133–136.
4. Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. i wsp. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 311–316.
5. Fox K.M. (TIBET Study Group): The total ischaemic burden European trial (TIBET). *Eur. Heart J.* 1996; 17: 96–103.
6. Ferguson J.D., Ormerod O., Lennox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 360–363.
7. Thadani U. Management of patients with chronic stable angina at low risk for serious cardiac events. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 24–30.
8. Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55: 256–261.
9. Lopaschuk G.D., Wambolt R.B., Barr R.L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is possible explanation for detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischaemic heart. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1993; 266: 1354–1360.
10. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacylcoenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000; 86: 580–588.
11. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 279–288.
12. Szwed H., Pachocki R., Domżał-Bocheńska M., i wsp. Skuteczność i tolerancja trimetazydyny jako leku wieńcowego u chorych z wysiłkową dusznicą bolesną w skojarzeniu z jednym lekiem przeciwdławicowym (wieloośrodkowe badanie TRIMPOL). *ESS* 1997; 4: 237–247.
13. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. i wsp. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized double-blind multicentre study (TRIMPOL-II). *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2267–2274.
14. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine — propranolol compared with isosorbide dinitrate — propranolol in patients with stable angina. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13: 8–14.
15. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353–357.
16. Kober G., Buck T., Sievert H., Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of trimetazidine. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 1109–1115.
17. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1992; 33: 486–491.
18. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. i wsp. Acute effects of heparin administration on ischemic threshold of patients with coronary artery disease. Evaluation of the protective role of the metabolic modulator trimetazidine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 413–419.
19. Sabbah H.N., Mishima T., Biesiadecki B.J. Ranolazine improves left ventricular performance in dogs with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (supl.): 218A.
20. D'hahan T., Taouil K., Dassouli A. Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian hamster. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 328: 163–174.
21. Lu C., Dąbrowski P., Fragasso G., Chierchia S. Effect of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 898–901.
22. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2164–2170.
23. Brottier L., Barat J.L., Combe C., Boussens B., Bonnet J., Bricaud H. Therapeutic value of a cardiopro-

- tective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 1990; 11: 207–212.
24. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. i wsp. The anti-ischemic effects and tolerability of trimetazidine in in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1999; 13: 217–222.
25. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. i wsp. Ocena skuteczności trimetazydyny w zapobieganiu skutkom niedokrwienia i jej tolerancja u chorych w wieku podeszłym z dławicą piersiową. Analiza części populacji objętej badaniem TRIMPOL-1. *Clin. Drug Invest.* 2000; 19: 1–8.
26. Harpey C., Clauser P., Labrid C. Trimetaziddine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc. Drug Rev.* 1989; 6: 292–312.
27. Edeki T.I., Johnston A., Campbell D.B. An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin and antipyrine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 26: 657P.
28. Sellier P. i wsp. *Cardiovasc. Drug Ther.* 2001; (supl.) 15: 81.
29. Eisen K.A., Miller D.K., Woodward R.S., Spitznagel E., Przybeck T. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1881–1884.